Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Professor Dr. H. E. Bock)
und
dem Medizinischen Strahleninstitut (Direktor: Professor Dr. R. Bauer)
der Universität Tübingen

Zur Häufigkeit der Krebsentstehung am Magen des Geschwürskranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Mohammed Reza Rafii
aus Teheran/Iran

1964

8043

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Professor Dr. H. E. Bock)
und
dem Medizinischen Strahleninstitut (Direktor: Professor Dr. R. Bauer)
der Universität Tübingen

Zur Häufigkeit der Krebsentstehung am Magen des Geschwürskranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Mohammed Reza Rafii
aus Teheran/Iran

1964

Dekan: Professor Dr. H. HARMS

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. SCHMIDT
(Professor R. BAUER)

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. BOCK

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
A.	ZUR ÄTIOLOGIE UND HÄUFIGKEIT DES MAGENKREBSES BEI GESCHWÜRSTRÄGERN	1
	I. Zur Ätiologie des Ulkuskarzinoms	2
	a) Pathologie	2
	1. Makroskopisches Aussehen	2
	2. Mikroskopisches Aussehen	3
	3. Zur Pathogenese	4
	II. Zur Häufigkeit des Ulkuskarzinoms	5
B.	KATAMNESTISCHE ERHEBUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DER KREBSENTSTEHUNG AM MAGEN DER GESCHWÜRSKRANKENSTATISTIK	10
	Zum Lebensalter	11
	Prozentuale Berechnung	14
C.	ZUR DIAGNOSE DES MAGENKREBSES BEI GESCHWÜRSTRÄGERN	16
	I. Klinische Symptome	16
	Lokalisation	18
	Konstitutionelle Disposition	19
	Karzinom und Vererbung	19
	Karzinom und Blutgruppenzusammengehörigkeit	19
	II. Zur Röntgendiagnostik	20
	III. Gastroskopie und Probeexcision	21
ZUSAMMENFASSUNG		24
LITERATURVERZEICHNIS		25

A. ZUR ÄTIOLOGIE UND HÄUFIGKEIT DES MAGENKREBSES BEI GESCHWÜRSTRÄGERN

Die Pathogenese des Magenkrebses ist wie bei den meisten Karzinomen nicht eindeutig. Zwei Hauptursachen scheinen maßgebend zu sein.

1. Das chronische Magengeschwür
2. Die chronische Gastritis

Weitere seltenere, als Präkanzerosen aufzufassende pathologische Veränderungen (wie z.B. die Polyposis ventriculi) kommen in Frage.

In der vorliegenden Betrachtung interessiert in erster Linie der Zusammenhang von Geschwür und Krebs, weshalb diesem Problem einleitend eine gründliche Behandlung gewidmet ist.

I. ZUR ÄTIOLOGIE DES ULKUSKARZINOMS

a) Pathologie

1. Makroskopisches Aussehen

Meistens ist es schwierig, bei der Operation am eröffneten Magen oder auch am Resektionspräparat zu erkennen, ob ein Geschwür schon krebsig entartet ist oder nicht (KONJETZNY).

FINSTERER wies auf ein eigentümliches Verhalten der umgebenden Schleimhaut hin. Diese ist wie bei einem alten chronischen Ulkus in radiären Falten zum Karzinom eingestellt, das den Mittelpunkt darstellt. Diese eigentümlichen Schleimhautfalten waren STÖRK ebenfalls aufgefallen; er fand sie zwar auch beim chronischen Ulkus, ganz besonders aber beim Ulkus-Karzinom.

KATSCH und PICKERT schreiben (1953) im Handbuch der inneren Medizin III/I, daß "man makroskopisch beim Ulcus-Ca gewöhnlich eine stärkere markige Verdichtung und warzige Beschaffenheit der Schleimhaut einzelner Partien findet".

Auch HAUSSER (1926) beschreibt die gleichen Veränderungen beschreibt die gleichen Veränderungen beim Ulcus-Ca, welche sich aber nur auf einzelne Stellen des Geschwürrandes beschränken können oder aber (seltener) in größerer Ausdehnung den Geschwürrand vollkommen umfassen. Sie bilden eine von der übrigen Schleimhaut deutlich zu unterscheidende, bis zu 1 cm und darüber breite Zone. Manchmal findet HAUSSER auch in geringerer Entfernung vom Geschwürsgrund die erwähnten Veränderungen. Er weist darauf hin, daß es nicht immer möglich ist, makroskopisch eine maligne Degeneration festzustellen. Wenn allerdings eine markige Infiltration der tieferen Magenschichten bzw. der Submukosa gleichzeitig vorhanden ist, kann schon makroskopisch der krebsige Charakter der Veränderung erkannt werden. In solchen Fällen hat aber die krebsige Infiltration so weit auf den Geschwürsgrund übergegriffen, daß es meistens nicht mehr sicher zu sagen ist, ob es sich um ein primäres Ca oder um ein Ulcus-Ca handelt (HAUSSER, 1926).

Das primäre Karzinom (abgesehen von dem vorwiegend submukös wachsenden, J. BÜCKER 1949) kann selbst geschwürig zerfallen. Es sieht dann wie ein Ulkus aus, dessen maligner Charakter nicht immer prima vista zu erkennen ist.

BORMANN (1926) erwägt, daß ein Ulkus mit allseitigem wallartigem Krebsrand nie ein Ulkus-Karzinom sein kann. Solche Bilder müssen als primäre Krebse betrachtet werden.

Nach Erwägungen von PALMER und NIELSEN (1950) ist das Krebsgewebe gegenüber der Andauung weniger widerstandfähig als normales Gewebe. Die peptische Zerstörung des Krebses kann so weit forgeschritten sein, daß bei histologischen Untersuchungen kein Krebs nachgewiesen werden kann, während in den regionären Lymphknoten Krebsmetastasen festzustellen sind.

Differentialdiagnostisch muß auch an ein "schüsselförmiges Karzinom" (Ringwall-Ca, BAUER und HARTWEG, KALK) gedacht werden, das nach seinem röntgenologischen und klinischen Bild eine starke Ähnlichkeit mit dem Ulcus ventriculi hat. Darunter versteht man von Seiten der Pathologie einen runden Krebs mit expansivem Wachstum und wallartig erhobenen Rändern.

2. Mikroskopisches Aussehen

Erst 1883 hat HAUSSER durch histologische Untersuchung den Beweis erbracht, daß das Karzinom sich tatsächlich erst sekundär in den Rändern des Geschwürs entwickelt haben mußte. Der Beweis stützt sich:

a) auf unvollkommene krebsige Infiltration des Geschwürgrundes,

b) auf charakteristisches Verhalten der Muscularis im Bereich des Geschwürrandes, die sich in scharfer Abgrenzung der Muscularis gegen das derbe Bindegewebe des Geschwürgrundes unter Annäherung an die Schleimhaut nach oben vorwölbt.

Nur durch eine Serienschnittuntersuchung eines Präparates kann man zu einer eindeutigen Diagnose gelangen; nach HAUSSER handelt es sich meist um ein Carcinoma adenomatosum simplex. Bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ist auch in den Fällen, bei denen das Karzinom sicher aus einem Ulkus hervorgegangen ist, der histologische Nachweis selten zu erbringen, weil das primäre Ulkus vom Krebs vollständig überwuchert wird und wie die umgebende Magenwand vollständig vom Tumor substituiert wird (FINSTERER).

"Histologisch sind nach HAUSSER, BORMANN, KONJETZNY, NEGRI, SMORLESI

und ELZENBAUM gegenüber dem ulzerierten Karzinom folgende Kriterien differentialdiagnostisch wichtig:

1. Der typische Schichtenaufbau des Geschwürs,
2. die senkrechte Anordnung der Bindegewebsfasern in der Ulkusschwiele,
3. die Keilform der Narbenzone mit völliger Unterbrechung der Muscularis und Einstrahlen der Muskelbündel in den Geschwürrand,
4. Endarteriitische Prozesse und kleine Neurome,
5. Beschränkung der krebsigen Entartung auf einen umschriebenen Teil, besonders des Geschwürs, aber auch des Geschwürgrundes".
   (zit. n. MERKEL 1956, S. 1011).

3. Zur Pathogenese

Durch mikroskopische Bilder weist M. KURU (1952) die Möglichkeiten der Krebsentstehung in einem Magengeschwür nach, wobei 5 Möglichkeiten in Erwägung zu ziehen wären:

1. Die Entstehung im Rande eines tiefen Geschwüres im Winkel der M. mucosae,
2. die Entstehung als Schleimhaut in situ am Rande eines kallösen Geschwüres,
3. als krebsige Entartung der regenerierten Schleimhaut im Bereich eines oberflächlichen Geschwürs und
4. der regenerierten Schleimhaut im Grunde eines tiefen Geschwüres, sowie
5. in der Basis eines penetrierenden drüsigen Organs außerhalb des Magens wie z.B. der Leber.

Nach LETTERER kann sich bei der repetierenden und reparierenden Regeneration unter Umständen eine Fehlbildung ereignen. Ja, "es kann zur atypischen Regeneration und über eine Fehlregeneration zur Geschwulst kommen. " Das Regenerat übersteigt dann entweder die ursprüngliche Größe des Defektes und

die so entstandene gewebliche Überschußbildung wird zum Gewächs, oder der Vorgang der regenerativen Gewebsneubildung entgleist schon mehr oder weniger bald und gerät in die Bahnen bösartigen Wachstums. Das ist umso mehr der Fall, je mehr die Regenerationsvorgänge in ihrem Verlauf durch immer erneute schädigende Einflüsse gestört zu immer wiederholtem neuen Beginn gezwungen werden.

Bei den Überlegungen zur Pathogenese des Ulkuskarzinoms ist die auffallende Seltenheit einer Krebsentstehung beim Duodenalgeschwür erwähnenswert.

MATEJICEK und KOSIČ (1954) erwogen, daß im Zwölffingerdarm kallöse Geschwüre und Zellwucherungen selten sind, daher kommen Ulcus-Ca des Duodenums kaum vor. Im Weltschrifttum sind 21 Fälle bis 1940 veröffentlicht worden, von denen 3 (nach ROTHAUG) nur der Kritik standhalten.

Nach MATEJICEK und KOSIČ müssen bei der Diagnosestellung folgende Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden:

1. Nachweis der Entstehung aus Duodenalschleimhaut
2. Gesicherte histologische Diagnose
3. Zeichen des chronischen Ulkus und
4. Beschränkung auf den Ulkusrand

II. ZUR HÄUFIGKEIT DES ULKUSKARZINOMS

In der Häufigkeitsskala aller Karzinome nimmt das Magen-Karzinom die erste Stelle ein. Dies ist bei verschiedenen Autoren wie BORMANN, KONJETZNY, KAUFMANN, sowie bei den erhobenen Statistiken in verschiedenen Ländern (England, Rußland, Frankreich und Deutschland) eindeutig festzustellen. Es wird zurzeit vom Bronchial-Ca ein- bzw. überholt.
Der Anteil des Magenkrebses bei allen Krebstodesfällen liegt zurzeit zwischen 38 - 45 % (KÜHN).

Die Rolle des Magengeschwürs bei der Entstehung des Magenkrebses ist viel diskutiert und sehr unterschiedlich bewertet. Die Annahmen reichen von

völliger Ablehnung eines solchen Zusammenhanges (SCHMIDT, 1923) bis zur Behauptung, alle Karzinome entstünden auf einer Geschwürsbasis (OCHSNER, 1915).

Die Diskussion über die maligne Entartung des chronischen Magengeschwürs ist nicht von jüngster Zeit. BAILLIE (1818) und CRUVEILHIER (1828) unterscheiden in ihren pathologisch-anatomischen Darstellungen zwischen gutartigem Ulkus und Magenkrebs. CRUVEILHIER war der Ansicht, daß bei bestimmter Disposition eine krebsige Umwandlung des Magengeschwüres vorkommen könne (zit.n. KATSCH und PICKERT).

ROKITANSKY (1842) hat die krebsige Entartung des chronischen Magengeschwüres beschrieben. DITTRICH (1848) hat auf eine Kombination (Ulkus-Karzinom) hingewiesen und gab an, daß die krebsige Infiltration sich auf die Ränder des runden Geschwüres beschränke und in keinem Falle war die Basis desselben die Ablagerungsstätte.

BRINTON (1857) hielt für wünschenswert, daß begrifflich das ulzerierende Magen-Karzinom von der malignen Entartung eines gutartigen Geschwürs zu trennen sei.

LEBERT (1878) beschreibt in seinem Handbuch über die Krankheiten des Magens 8 Fälle von Magenkrebs, bei denen schon jahrelang vor dem Tode Ulkussymptome bestanden hatten.

GUTMANN hat den Begriff "entartetes Geschwür" (ulcère transformé) gebracht und hält die bösartige Umwandlung des chronischen Magengeschwüres für häufig. Er bezeichnet den primären Krebs, der klinisch makroskopisch und röntgenologisch ein Ulkus vortäuschen kann, als ulkusförmigen Krebs (cancer ulceriformé). Als dritte Form unterscheidet er dann noch den ulzerierenden Krebs (cancer ulcéré).

Die unterschiedliche Wertung, die dem Magengeschwür als (Haupt) Ursache des Magenkrebses beigemessen wird, geht aus folgender Tabelle hervor:

Aufstellung der Häufigkeitsangaben über die Krebsentstehung aus Magengeschwüren nach der Weltliteratur

BORMANN	1 %	1926	
HENKE, LUBARSCH	1 - 2 %		
BROWN	1,1 %	1953	
DITTRICH	1,2 %	1848	
A.D. MORGAN u. E.S. LEE	1 %	1954	
GRUBER	2 %	1913	
KANZAL, ZILLINA	2,9 %	1955	
W. HESS	2 - 10 %	1953	
ÜBERMUTH	2 - 5 %		
LANGE	3,4 %		
KALK	3 - 4 %		
LAUBER	3,8 %		
ERASMUS	4,6 %	1956	
PRÉVÔT	5,2 %	1955	unter Autopsien
SCHANKE	3 %	1951	
BORST	5,6 %	1933	
BRINKMANN	5,5 %		
ANSCHÜTZ u. KONJETZNY	5 %		
WINKLER u. KOSIC	8,82 %	1956	
ROSENHEIM	8 %		
ORATOR	10 - 15 %	1924	
Statistisches Amt Winterthur	8 %	1952/53	
PRÉVÔT	13,9 %	unter Resektionsmaterial	
FINSTERER	15,2 %	1953	
MASSON	18 %	1955	
RIEBEN	20 %	1955	
STAMMLER	15 - 20 %	1937	
PAYR	26 %	1922	
KUTTNER	43 %	1910	
MAYO	54 %	1923	
RODMANN	77 %	1924	zit.n. Finsterer
WILLSON u. Mc.CARTY	70 %	1909	
KELLING	76 %	1924	zit.n. Finsterer
PAUCHERT u. DELORT	78 %		

Selbst in einer einzigen Klinik, der Mayo-Klinik, schwanken zwischen 1909 und 1928 nach PRÉVÔT die mitgeteilten Häufigkeitsziffern zwischen 9 % und 78 %.
Wodurch sind diese unterschiedlichen Angaben zu erklären? Nach STAMMLER (1937), K.H. BAUER (1949), FINSTERER (1959), RIEBEN (1955) haben Chirurgen eine günstigere Beurteilungsmöglichkeit, weil sie eher die Anfangsstadien sehen, in denen das Karzinom sicher aus einem Ulkus hervorgegangen ist.

Durch den Fortschritt des Karzinoms in den Ulkus-Rand wird das ganze Geschwür vom Karzinom vollständig überwuchert, substituiert und zerstört. Deswegen kann der Obduzent nicht in der Lage sein, die Entstehung des Karzinoms aus dem Ulkus nachzuweisen. Es gibt verschiedene Gründe, die diese Häufigkeitsschwankung verursachen:

1. Diejenigen Statistiken, die für die maligne Entartung eines Magen-Ulkus eine kurze Zeitspanne in Betracht ziehen, können nicht zuverlässig sein. Dieser Irrtum rührt daher, daß die vorhandenen Nischen auf Röntgenaufnahmen im Krebsgebiet für ein Ulkus gehalten wurden.

2. FINSTERER (1923) schrieb (in der Med. Klin. S. 1425), daß die Vergleichsbasis zu verschieden ist. Ein Chirurg, der alle Ulcera des Magens reseziert, nicht bloß dort, wo Verdacht auf Karzinom besteht, wird natürlich bei der pathologischen Untersuchung einen geringeren Prozentsatz von Ulkuskarzinomen haben als ein Chirurg, der nur die penetrierenden Ulcera reseziert, oder überhaupt nur unter dem Verdacht des Karzinoms die Resektion ausführt."

3. Eine weitere Ursache ist die Verschiedenheit des Materials, auf Grund dessen die Häufigkeit der malignen Entartung berechnet wird. Der Internist, der viele Ulcera feststellt und abheilen sieht, wird andere Prozentzahlen angeben als der Chirurg, der nur chronische, tiefe, kallöse Geschwüre operiert (RIEBEN 1955).

4. Nur eine Untersuchung des Präparates im Serienschnitt kann richtige Hinweise geben. Da meistens solche Serienschnitte nicht durchgeführt werden, kann es vom Zufall abhängen, ob eine beginnende maligne Entartung festgestellt wird oder nicht (FINSTERER und RIEBEN).

5. KONJETZNY meinte, daß einerseits die Diagnose vielfach

nur auf Grund der makroskopischen Befunde gestellt wird, und dabei exulzerierte primäre Krebse für ein Ulkus-Karzinom, andererseits atypische Epithelwucherungen, wie sie am Rande eines heilenden Ulkus gefunden werden, für beginnende Krebse gehalten werden.

B. KATAMNESTISCHE ERHEBUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DER KREBSENTSTEHUNG AM MAGEN DES GESCHWÜRSKRANKEN

Um allen diesen zuvor genannten Ungenauigkeiten bei der Feststellung des Krebses im Magen eines Geschwürsträgers zu entgehen, wurde ein völlig anderer Weg beschritten, um einen Überblick darüber zu gewinnen, wie häufig ein Patient mit einem Magengeschwür später einem Magenkrebs erliegt.

Im Gegensatz zu den bisherigen Statistiken, die insgesamt nur auf den Beobachtungen bei Sektionen und im Operationsraum beruhen, wurde hier katamnestisch dem Geschick von 548 Kranken nachgegangen, die wegen eines Ulcus ventriculi in den Jahren 1915 - 1930 in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen behandelt wurden.

Es ergab sich, daß

a) 104 Patienten noch leben,

b) das Geschick von 163 Patienten nicht zu ermitteln war, da entweder die entsprechenden Unterlagen durch Kriegseinwirkungen verloren gingen, bzw. der genaue Wohnsitz nicht mehr festzustellen war, oder diesbezügliche Antworten ausstehen,

c) bei 34 Patienten der Tod, nicht aber seine Ursache bekannt war, da die entsprechenden Unterlagen nicht zu ermitteln sind,

d) von 247 Patienten die Todesursache bekannt ist:

1. 49 Patienten starben an nicht karzinomatösen Komplikationen des Magengeschwüres (z.B. Perforation, Blutung), bei manchen dieser Patienten kamen zusätzlich noch andere Ursachen wie Herz- und Kreislaufschwäche hinzu.

2. 6 Patienten starben an anderweitigen Neoplasmen, (also nicht des Magens),

3. 156 Patienten an Krankheiten gestorben sind, die weder mit einem Magengeschwür, noch mit einem Karzinom etwas zu tun hatten,

4. 36 Patienten an einem Magenkrebs gestorben sind.

a) Von diesen 36 starben 9 in den ersten 2 Jahren nach der Feststellung des Ulkus und zwar

Fall	Monate	Fall	Monate
1	1	6	7
2	1	7	11
3	6	8	12
4	6,5	9	19
5	6,5		

Es ist unwahrscheinlich, daß es sich bei diesen 9 in den ersten 2 Jahren an einem Magenkrebs gestorbenen Patienten von vornherein um ein Magenkarzinom gehandelt hat.

Die Röntgendiagnose eines Ulkus ist ja in keinem Fall histologisch gesichert. Eine Nische im Röntgenbild des Magens ist die Folge eines Gewebsdefektes, der mit statistischer Wahrscheinlichkeit zwar meist auf ein Ulcus ventriculi bezogen werden, jedoch durchaus auch durch einen Tumordefekt hervorgerufen werden kann.

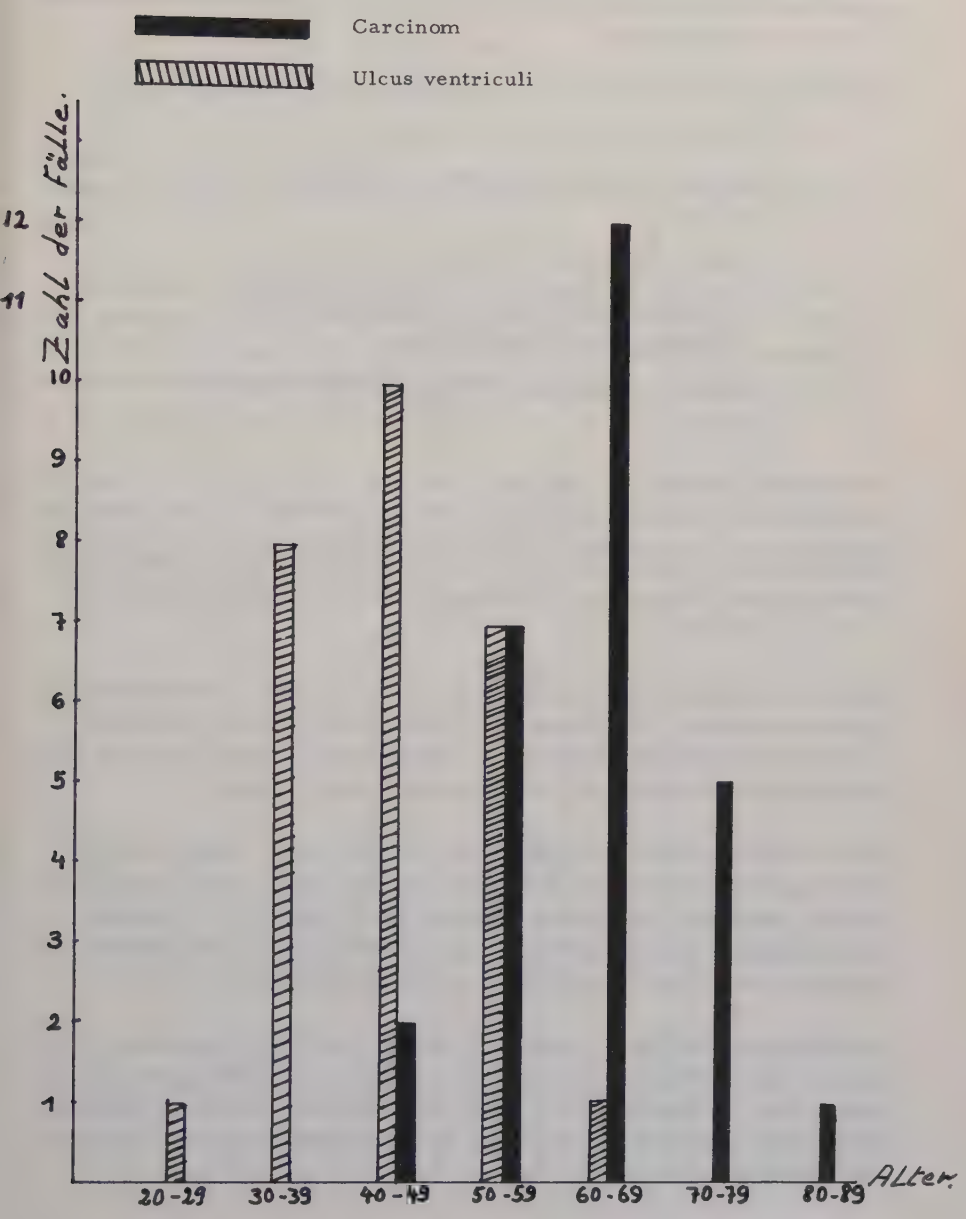
b) Bei den übrigen 27 Patienten, die nach einer fünfjährigen Beobachtungszeit dem Krebsleiden erlagen, dürfte andererseits allein schon aus der Länge des symptomfreien Intervalls mit Wahrscheinlichkeit zu schließen sein, daß es sich bei dem röntgenologisch festgestellten Befund tatsächlich um ein Ulkus und nicht um ein Karzinom gehandelt hat, weil sonst die Patienten kaum 5 Jahre überlegt haben dürften

Zum Lebensalter

Auf der nachstehenden Tabelle ist das Lebensalter, jeweils bei der Erstbehandlung wegen des Geschwürs sowie beim Tod infolge des Karzinoms ersichtlich. Hieraus ergibt sich das dazwischenliegende Intervall.

	Alter bei Ulkus-feststellung	Alter bei Exitus auf Grund der Krebs-Entstehung	Zeitspanne zwischen Ulkusfeststellung u. Exitus auf Grund d. Magen-Karzinoms
1	41	46	5
2	51	57	6
3	53	59	6
4	44	50	6
5	49	58	9
6	56	67	11
7	52	64	12
8	32	45	13
9	51	64	13
10	50	66	16
11	48	65	17
12	49	66	17
13	36	63	17
14	49	68	19
15	61	81	20
16	48	70	22
17	36	58	22
18	51	74	23
19	48	72	24
20	43	68	25
21	37	65	28
22	37	66	29
23	37	69	32
24	36	69	33
25	25	58	33
26	43	77	34
27	36	72	36
Durchschnitts-zahl	44	63	19,5

Die Häufigkeit des Ulcus und der Carcinoma ventriculi in Bezug auf das Lebensalter



Um zusätzliche Aufklärungen über diese 27 Patienten zu erhalten, wurde weiter nachgeforscht. Durch Anschreiben des ärtzlichen Leichenbeschauers, des Hausarztes, der Klinik oder des Gesundheitsamtes, wurden über die Todesursache genauere Angaben erbeten.

Aus dieser Umfrage ergab sich, daß die Todesursache "Magenkrebs" sei:

a) 2 Patienten auf einem histologischen Befund,

b) 1 Patient auf einem makroskopischen (Operations-) Befund,

c) 3 Patienten auf einem röntgenologischen Befund,

d) 19 Patienten auf Grund der Angaben des Gesundheitsamtes oder des Standesamtes,

e) 2 Patienten auf Grund der Angaben von Verwandten beruht.

Prozentuale Berechnung

Im ungünstigsten, unwahrscheinlichen Fall sind also von 247 Patienten 36 sekundär an einem Magenkarzinom erkrankt. Das würde einer Häufigkeit von 14,6 % entsprechen.

Mit Wahrscheinlichkeit sind höchstens 27 Kranke von 238 Ulkusträgern einem Magenkrebs erlegen. Das würden 11,3 % sein. Dabei muß die mangelnde histologische Bestätigung bei 25 der 27 Kranken wohl in manchem dieser Fälle Zweifel an der Richtigkeit der Krebsdiagnose entstehen lassen.

Etwas sehr Wesentliches muß jedoch noch erwähnt werden, worauf auch die übrigen genannten Statistiken nicht eingehen. Wir wissen nicht, wieviele der zunächst konservativ behandelten Patienten später wegen ihres Ulkus noch operiert wurden. Nach den Untersuchungen HOBBACHS liegt die prozentuale Häufigkeit einer Karzinomentstehung nach Magenoperation bei 16 %.

Aus den uns zur Verfügung stehenden Unterlagen über die Todesursache geht nicht hervor, ob der Patient in der Zeit zwischen der Behandlung bei uns und seinem Tode am Magen operiert wurde. Anamnesische Erhebungen deswegen durchzuführen, erschien bei den meist sehr lange zurückliegenden Geschehnissen wenig sinnvoll.

Um wenigstens einen Hinweis in dieser Frage zu gewinnen, wurde eine repräsentative Umfrage bei den 104 noch lebenden Patienten veranstaltet, bei der es sich ergab, daß

1. 37 Patienten am Magen operiert,
2. 34 Patienten nicht operiert sind.

Der Rest war nicht zu ermitteln.
Danach sind von 71 Patienten, die geantwortet haben, 37 (52 "%") operiert worden.

Es darf angenommen werden, daß der Prozentsatz der Operierten bei den an einem Magenkarzinom verstorbenen Patienten mindestens gleich hoch ist, doch muß es bei der höheren Krebsmorbidität nach Operationen als möglich bezeichnet werden, daß es vorwiegend die am Magen Operierten waren, die später an einem Magenkrebs erkrankten.

Danach bleibt festzustellen, daß nach konservativ behandeltem Magenulkus in höchstens 11 % Häufigkeit ein Karzinom zu erwarten ist. Der Umfang, in dem eine spätere eventuelle Magenoperation die Krebsentstehung begünstigt, ist nicht abzuschätzen.

C. ZUR DIAGNOSE DES MAGENKREBSES BEI GESCHWÜRSTRÄGERN

Der hohe Prozentsatz, in dem ein Kranker mit einem Magengeschwür später von dem äußerst lebensbedrohlichen Leiden eines Magenkrebses ergriffen werden kann, läßt es geboten erscheinen, noch einmal einen Überblick über die Möglichkeiten der (möglichst frühen) Diagnose dieser Komplikation zu geben, wobei im hier gezeigten Zusammenhang darauf hingewiesen werden muß, daß jeder Hinweis für das Vorliegen eines Magenkrebses bei einem Kranken, der früher ein Magengeschwür hatte, ganz besonders ernst zu nehmen ist.

I. KLINISCHE SYMPTOME

Die klinischen Symptome sind es, die den Kranken mit einem Magenkrebs zum ersten Mal zum Arzt führen.

Der Kliniker kann durch genaue Kenntnisse vom Krankheitsverlauf und den früheren Befunden die Möglichkeiten eines Ulkus-Karzinoms erwägen (KATSCH und PICKERT). Wichtig für die Diagnose sind die Erfahrungen einer fortlaufenden klinischen Untersuchung mit genauer Anamnese.

BERG betont, daß es für ein Ulkus-Karzinom keine typische Anamnese gibt. Bei Erhebung der Anamnese muß man den Faktor der Zeit (Altersstufe, Anlaufzeit) beachten. Bei karzinomatöser Umwandlung des chronischen Magen-Ulkus können keine charakteristischen Symptome erwartet werden. "Beginnende Austrocknung oder Abmagerung, abnehmender Appetit, fortschreitende Anämie, bleibende okkulte Blutungen, zunehmende Blutsenkungsgeschwindigkeit, Verstärkung von Pylorusstenose u.a. legen die Krebswucherung nahe."

Bei genauer Erhebung der Krankengeschichte fällt RIEBEN (1955) auf, daß nach verschiedener Dauer der typischen Ulkusbeschwerden mehr oder weniger plötzlich eine Verschlimmerung auftritt, die Schmerzen werden intensiver. Derselbe Autor schreibt auch, daß das Verschwinden der Beschwerden bei fortbestehender Ulkusnische im Röntgenbild andererseits den Verdacht auf beginnende Degeneration rechtfertigen.

Die Salzsäureabscheidung des Magens bleibt im Gegensatz zum primären Magenkrebs bei maligne degenerierten Geschwüren sehr lange erhalten (KATSCH und PICKERT, 1953, S. 663).

RIEBEN (1955) fand an seinen Patienten durchweg norm- bis hyperazide Säureverhältnisse, mit Ausnahme eines Patienten, der anazid war. 20 % seiner Patienten wiesen eine erhöhte BSG auf.

KALK (1938) behauptet, daß sich der Umschlag von Superazidität zur Anazidität innerhalb einer Woche vollziehen kann.

Beim Ringwall-Ca findet man gegenüber anderen Magen-Ca nicht in demselben Maße eine Achylie. Lange CHl-Bildung bei diesem Ca soll für seine Morphologie nicht ohne Bedeutung sein. Die Kranken äußern Schmerzen vom Ulcus-Typ. Okkulte Blutung ist oft nachweisbar. Bei solchen Patienten zeigt häufig eine Ulkus-Diät-Kur körperliche Erholung und Besserung des röntgenologisch erhobenen Befundes, dadurch kommt es zur Verkennung dieses Karzinoms. Es wurden zwei Kranke mit Magengeschwür von WELCH und ALLEN (1949) beobachtet, welche im Krankenhaus völlig abheilten, nach der Entlassung jedoch rezidivierten und deren krebsiger Charakter durch die folgende Resektion nachgewiesen wurde.

KONJETZNY meint, daß die chronische Gastritis einer der Faktoren der Krebsentstehung ist, aber nach ihm gehören auch zum Begriff der chronischen Gastritis der Umbau, Fehlbau, Schwund der Schleimhaut als Regenerationsvorgang, die fehlerhafte Überschußbildung, die makroskopisch nach BÜCKER als "etat mamelonné" warzige, beetartige und polypöse Schleimhautverdickungen zu erkennen ist.

KONJETZNY hat in zahlreichen Bildern gezeigt, daß sich aus den Drüsen- und Epithelwucherungen, die bei der chronischen Gastritis zu finden sind, ein Karzinom entwickeln kann. Nach WINKLER und KOSIČ ist es oft nicht zu entscheiden, ob solche Veränderungen noch als präkanzeromatöser Zustand oder bereits als Ausdruck krebsiger Wucherungen aufzufassen sind.

Bei perniziöser Anämie liegt neben einer Anazidität immer eine mehr oder weniger ausgeprägte Gastritis vor.

JORGENSEN stellte fest, daß die Magenkarzinomhäufigkeit bei der Perniziosa das Dreifache der durchschnittlichen Magenkarzinomhäufigkeit beträge.

KADE konnte nachweisen, daß es auf dem Boden einer Perniziosa-Gastritis neben den charakteristischen atrophischen Prozessen zu überschießenden reparativen Vorgängen mit polypösen Wucherungen kommt, und auf Grund dieses Nachweises vermutet er, daß bei Perniziosakranken eine höhere Krebsgefährdung besteht.

Nach TÖLLE ist die Entstehung des Krebses durchschnittlich 13 Jahre nach Feststellung der Perniziosa möglich.

Lokalisation

"In manchen Fällen kann man aus der Lokalisation des Kraters gewissen Verdacht schöpfen" (PRÉVÔT).

Nach GUTMANN sowie HAMPTON und HOLMES gibt es am Magen Regionen (Fornix und Antrum), in denen der Krebs häufig vorkommt, während er in anderen Regionen (Pars descendens) seltener zu finden ist.

Nach ARMONS und GORDET fanden sich 2/3 aller degenerierten Geschwüre an der kleinen Kurvatur (Lit. nach PRÉVÔT 1955).

WINKLER und KOSIČ haben bei Untersuchungen im Krankengut von FINSTERER eine Statistik über die Lokalisation der degenerierten Ulcera aufgestellt. Die erhobene Statistik sieht wie folgt aus:

Lokalisation	%
Kleine Kurvatur	54 %
Präpylorisch	22 %
Vordere Wand	13 %
Hintere Wand	8 %
Iuxtapylorisch	3 %

Es wird betont, daß der am meisten bevorzugte Sitz der degenerierten Ulcera die Gegend des Angulus der kleinen Kurvatur ist, und als Grund dafür ist sie als die Gegend der häufigsten Tendenz zur Ulceration angegeben.

JATROU hat bei anatomischen Untersuchungen diese Gegend am schlechtesten durchblutet gefunden.

ORATOR wies auch auf die Geschwüre der präpylorischen Gegend hin, die vor allem von einer krebsigen Wucherung befallen werden.

Konstitutionelle Disposition

Wenn bei einem Kranken mit einem Magengeschwür eine konstitutionelle Disposition hinzukommt, die nach unseren bisherigen Erkenntnissen ganz allgemein eine Krebsentstehung begünstigt, wird man ganz besonders auf das Auftreten eines Magenkrebses zu achten haben.

Karzinom und Vererbung

Nach eingehenden Nachforschungen von SCHÖNBAUER an Tausenden von Fällen ist festgestellt worden, daß der Zeitpunkt des Auftretens eines Krebses bei den Vorfahren eine große Bedeutung für die Vererbung dieser Krankheit hat. Es wurde gefunden, daß die Nachkommen von Krebskranken besonders dann gefährdet sind, wenn die Vorfahren vor dem 60. Lebensjahr am Ca erkrankten und starben, während nach dem 60. Lebensjahr der Vererbungsfaktor eine geringere Rolle zu spielen scheint. Bei 24 Nachkommen junger Karzinom-Träger, d.h. von Patienten, die vor dem 60. Lebensjahr an einem Karzinom erkrankten, wurden bei 11 = 45,8 % ein Krebs festgestellt, wogegen von 19 Nachkommen über 60 Jahre alter Krebs-Träger nur 2 = 11,5 % einen Tumor bekamen.

Dieses Resultat sollte uns veranlassen, bei den Nachkommen von jüngeren Ca-Trägern auf eine möglichst frühzeitige Entfernung eines Ulcus zu drängen.

Diese Meinung wird vor allem von FINSTERER vertreten. Die Tatsache erscheint uns sehr wichtig, so daß es ratsam sein dürfte, bei der Erhebung der Anamnese in dieser Hinsicht sehr sorgfältig zu sein und die Gefahr der Präkanzerosen, z.B. des chronischen Ulcus ventriculi zu bannen.

Magenkarzinom und Blutgruppenzugehörigkeit

Neuere Untersuchungen haben mit der Aufdeckung von Zusammenhängen zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Magenkrebsen bei Angehörigen bestimmter Blutgruppen völlig neue und wesentliche, ganz spezielle Aspekte aufgedeckt, mit denen die allgemein bekannten Beziehungen zu vererbbaren Konstitutionsmerkmalen der Krebsdisposition in den Bereich der klinischen Erfassbarkeit geraten.

Die Untersuchungen verschiedener Autoren haben bisher ergeben, daß die Blutgruppe A gehäuft bei Magen-Ca zu beobachten ist, während die Blut-

gruppe 0 mehr bei chronischem Magen-Ulkus zu sehen ist. Man nimmt an, daß die Blutgruppe A die Entstehung eines Karzinoms bewirken kann, während die Blutgruppe 0 einen schützenden Mechanismus ausübe.

W.H. BEASLEY (1960) betont, daß bei Richtigkeit dieser Annahme sich bösartige Veränderungen mehr bei Patienten der Gruppe A, als bei solchen der Gruppe 0 ergeben müßten. Durch seine eigenen Untersuchungen bei 57 Ulcus-Ca-Fällen fand er, daß die Blutgruppe A in 50,9 % und 0 in 36,8 % der Fälle vorkamen. Dieses Ergebnis spricht für die Annahme, daß ein chronisches Magengeschwür sich häufiger bei Personen der Gruppe A zu einem Ca entwickelt als bei Personen der Blutgruppe 0.

II. ZUR RÖNTGENDIAGNOSTIK

Auf die Röntgensymptomatik des Magenkarzinoms im allgemeinen einzugehen, ist hier nicht der Ort. Es wird auf die einschlägigen Lehrbücher hingewiesen.

Hier interessieren nur die Bemerkungen im radiologischen Schrifttum über die Differentialdiagnose zwischen Ulkus und Karzinom im Magen.

Für die Differential-Diagnose wird das wichtige Symptom der Krebs-Nische nach BERG erörtert. "Abweichungen der Nischenform in unregelmäßige Plateauform (GUTMANN) und meniskusähnlicher Randwall (CARMAN) gegen das Magenrelief hin, Auftreten von warzigen Erhebungen im Relief oder von Stufen im Profil der Nischenumgebung sind kennzeichnend." (H.H. BERG, 1953).

WALDER (1941) spricht von beulenartigen bis kolbigen Schattendefekten von Apfelkern- bis Baumnußgröße in nächster Nähe der Nische, die im Frühstadium der krebsigen Entartung und bei ulzerierendem Krebs auftreten.

Mc CARTY, ALVAREZ, CARMAN, BELL und GRIMES haben zwar mitgeteilt, daß jedes Geschwür, dessen Durchmesser mehr als 2,5 cm beträgt, verdächtig auf Ca ist, doch betont BARCLAY:
"Größe und Tiefe der Nische entsprechen keineswegs immer der Größe und Tiefe des eigentlichen Wunddefektes, jedenfalls läßt sich daraus nicht auf eine Beteiligung tieferer Wundschichten schließen".

K.H. BAUER (1944) meint, es gelinge gelegentlich, in der Umgebung des Kraters Reliefveränderungen festzustellen, die zusammen mit der mangelnden Heilungstendenz die richtige Diagnose einer bösartigen Veränderung zu stellen erlauben. Unregelmäßige Höckerung und Starre des Reliefs in der Nischenumgebung würden den neoplastischen Charakter sichern.

Alle diese genannten Symptome betreffen zur Hauptsache Sitz, Größe, Form und Struktur der Nische, einschließlich ihrer Umgebung und sind - hier ist RIEBEN (1955) Recht zu geben - insgesamt nicht absolut zuverlässig. Andererseits ist auch das Verschwinden des Nischensymptoms nicht immer als Beweis gegen Krebs zu werten (BERG, 1950). In der Mayo-Klinik wurden 81 % aller Magenkrebsfälle nach einer Ulkuskur beschwerdefrei, ja sogar röntgenologisch nachweisbare Verkleinerungen von Krebsnischen sind von HELLNER und PALMER und PRÉVÔT beobachtet worden.

III. GASTROSKOPIE UND PROBEEXCISION

Die flexible Gastroskopie nach WOLF-SCHINDLER-HENNING hat sich als klinische Untersuchungsmethode durchgesetzt. Komplikationen nach einer Gastroskopie sind selten. In einer Umfrage hat Avery JONES 1951 ermittelt, daß die Mortalität bei 49.000 Gastroskopien 0,065 % betrug.

Die direkte Betrachtung eines Ulkus kann genauere Aussagen ergeben als andere klinische Untersuchungsmethoden, aber es darf nicht als Ersatz der Röntgenuntersuchung, sondern kann nur als deren Ergänzung betrachtet werden. Wenn man einen scharf ausgestanzten Schleimhautdefekt in einem deutlich entzündlichen Schwellungshof sieht, (nach HEINKEL und ELSTER) kann er als frisches Ulkus angenommen werden und die spitzbogige Verziehung des Antrumringes (von SCHINDLER als HENNING'sches Zeichen benannt) kann als indirektes Ulkusmerkmal gedeutet werden, während das Vorhandensein eines konstanten Faltensternes, in dessen Mitte sich ein Defekt befindet, eher für einen chronisch ulzerösen Prozeß spricht.

Wenn man bei Ulcus ventriculi eine gewisse Symmetrie vermißt, dann ist dieser Befund höchst verdächtig auf eine maligne Umwandlung (SPANG, 1948).

"In der oft schwierigen Differentialdiagnose von Ulkus, Ulkus-Karzinom und exulzeriertem Karzinom muß der direkten Betrachtung der Veränderungen im Gastroskop der Vorrang vor der Röntgenuntersuchung gegeben werden." (HEINKEL u. ELSTER 1955).

Endoskopisch kann man nach HEINKEL und ELSTER eine maligne Entartung aussprechen, wenn eine deutliche Unregelmäßigkeit eines Ulkuskraters, Höckerbildung im Schwellungshof oder wallartiger, aufgeworfener Rand vorzufinden ist.

Durch Probeexcision kann man eine gewisse Einsicht in die Natur des Prozesses erzielen. Es wird in der Literatur berichtet, daß die vorsichtige Entnahme von Gewebe aus der Magenschleimhaut keine Gefahr (Blutung, Perforation) in sich trägt.

Zur Zelluntersuchung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, wie z.B. Entnahme mit der Exzisionszange oder als Saugbiopsie. Die Besprechung der zur Verfügung stehenden Methoden und ihre Vor- und Nachteile gehört nicht zu unserem Thema.

Es wird auch von manchen Autoren, wie ALLEN vor der Probeexzision gewarnt, da oft erst Serienschnitte die Krebsdiagnose sichern.

Zieht man das Fazit aus sämtlichen genannten diagnostischen Möglichkeiten, muß man zugeben, daß sie insgesamt sehr unsicher sind.

Die den Kranken am meisten schonende Untersuchungsmethode, die mit der größten Sicherheit verbunden ist, dürfte die Dauerbeobachtung von Geschwürskranken durch den Hausarzt sein, der seinen Patienten kennt und bei ihm bei der geringsten Änderung seines Befindens, die als krebsverdächtig erscheint, sofort die eingehende klinische und röntgenologische Untersuchung veranlaßt. Bei konstitutionell besonders zur Krebsbildung prädisponierten Geschwürskranken wäre eine röntgenologische Untersuchung in regelmäßigen Abständen zu empfehlen.

Wenn auch nur der geringste röntgenologische Verdacht auf das Vorliegen eines Magenkrebses besteht, empfiehlt sich außer Gastroskopie und Probeexzision die

sofortige Probelaparotomie.
Selbst bei eröffnetem Magen ist oft makroskopisch die Diagnose der Malignität nicht zu stellen. Erst die mikroskopische Untersuchung des Präparates bringt den notwendigen Beweis.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Darstellung des makro- und mikroskopischen Bildes des Ulkuskarzinoms am Magen werden die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen dem Geschwür und dem Karzinom am Magen erörtert.

Da die Häufigkeit der krebsigen Entartung eines Magengeschwüres von den verschiedensten Autoren zwischen 0 und 78 % angegeben wird, also auf Grund der Ergebnisse von Sektions- und Operationsstatistiken offenbar kein klares Ergebnis zu erhalten ist, wird in der vorliegenden Arbeit ein anderer Weg eingeschlagen, um festzustellen, in welcher Häufigkeit ein Geschwürsträger einen Magenkrebs später zu erwarten hat.

Das Geschick von 548 Kranken, die in den Jahren 1915 - 1930 in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen wegen eines Magengeschwürs behandelt wurden, wurde durch Nachfragen bei den zuständigen Behörden der entsprechenden Wohnbezirke zu ermitteln versucht.

Es ergab sich, daß höchstens 11 Prozent der Geschwürsträger im späteren Leben an einem Magenkrebs erkranken, wahrscheinlich weniger.

Dieser immerhin noch sehr hohe Prozentsatz macht es erforderlich, Patienten, die an einem Magengeschwür je erkrankt waren, in genauester ärztlicher Beobachtung zu halten. Die Möglichkeiten, die Umwandlung des Geschwürs in einen Krebs klinisch zu erkennen, sind sehr beschränkt. Bei dem geringsten Verdacht hierauf ist eine Probelaparotomie anzuraten.

LITERATURVERZEICHNIS

Allen, Zit.n.Berg, H.H.
Zschr. klin. Chir. 145, 258 1949

Bormann, Zschr. Krebsforsch. 39, 1933

Bormann, in Henke-Lubarsch, Berlin, Springer Verlag
Bd. IV/I, 1926

Brinton, Zit.n.Katsch u. Pickert, Berlin, Springer Verlag
662, 1953

Brown, H. Fischer, The relation between benign ulcer an ca. of the
stomach. Zbl. inn. Med. Ref. 145, 59, 1953

Barclay, Zit.n.Bücker, J.: Die Diagnose des kleinen
Magenkrebses 1949

Berg, H.H. Über das Wachstum des Magenkrebses und die Früh-
diagnose. M.med. Wschr. 31, 1950

Berg, H.H. Klinik des Ulcusleiden. Verh.Dtsch.Ges.Verd.
u.Stoffw.K. 18. Tag. 33, 1955

Berg, H.H. Wegweiser zur Frühdiagnose des Magenkrebses.
Zschr. Klin.Med. 145, 258, 1949

Bauer, R., Hartweg, H., Röntgenologische Differentialdiagnose der Tumoren
des Bulbus Dudeni. Fortschr. Röntgenstr. 76, 468, 1952

Bauer, R., Hartweg, H., Füllungsdefekt mit Ringgraben.
Fortschr. Röntgenstr. 79, 395, 1953

Bücker, J., Gastritis, Ulcus und Karzinom. Stuttgart:
Thieme Verlag 1950

Bücker, J., Die Diagnose des kleinen Magenkrebses.
Berlin: Springer Verlag 26, (1949)

Bücker, J., Die Diagnose des kleinen Magenkrebses.
Berlin: Springer Verlag 26, (1949)

Bauer, K.H., Das Krebsproblem. Berlin: Springer Verlag (1949)

Carman, Zit.n.Lenk, R. Wien.klin.Wschr. 818, (1934)

Dittrich, Die krebsige Erkrankung des Magens vom patholo-
gisch-anatomischen Standpunkt aus betrachtet.
Jschr. Prak.Heilk. I, 1848

Erasmus, Gastroduedenale Ulcer and Neoplasma.
Kong.Zbl.inn.Med. 170 (1956)

Finsterer, H., Zur Frage des Ulcuskarzinom des Magens.
Med. Klin. 1425, (1923)

Finsterer, H.,	Meine Erfahrungen bei 3020 Operationen wegen Magenkrebs. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 273, 611, (1953)
Finsterer, H.,	Das Ulcus-Carcinom des Magens. Arch. klin. Chir. 131, 71, (1924)
Gutmann,	Zit. n. Bücker, J., Die Diagnose des kleinen Magenkrebses. (1949)
Grimes, Bell, A.,	Surg. etc. 90, 350, (1950)
Gruber, G.B.,	Zur Frage nach den Beziehungen zwischen Krebs und peptischen Geschwüren im oberen Digestionstrakt. Beitrag Krebsforsch. 13, 105, (1913)
Hausser,	in Henke u. Lubarsch. Berlin Springer Verlag 427, (1926)
Hampton,	Zit. n. Prévôt. Verh. Dtsch. Ges. Verd. u. Stoffw. K.
Holmes,	18. Tag. 38 (1956)
Heinkel, K., Elster, K.,	Gastroskopie und Gastrobiopsie bei der Ulcuserkrankung. Verh. Dtsch. Ges. Verd. u. Stoffw. K. 18. Tag. 47, (1955)
Henke-Lubarsch,	Zit. n. Winkler u. Kosic, Über die maligne Degeneration der Ulcera Peptica. Wien. med. Wschr. 838, (1955
Henke-Lubarsch,	Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. IV/I (1926)
Hellner, Palmer,	Zit. n. Prévôt. Verh. Dtsch. Ges. Verd. u. Stoffw. K. 18. Tag. 38, (1956)
Henning, N.,	Lehrbuch der Verdauungskrankheiten. Stuttgart: Thieme Verlag 250, (1949)
Hess, W.,	Die praktische Bedeutung des Ulcus Ca. Helvet. chir. Acta 20, 273, (1953)
Hobbach, H.P.,	Zur Häufigkeit der Krebsentstehung Tübingen: Med. Diss. (1964)
Ivanyi, J.,	Beobachtungen an 122 Ulcuskranken. Dtsch. Zschr. Verd. u. Stoffw. K. 18, 67, (1958)
Jorgensen,	Zit. n. Dietz, A. Die Med. 783, (1955)
Jatrou,	Zit. n. Winkler u. Kosic, Wien med. Wschr. 838, (1956)
Jones, A.	Zit. n. Heinkel u. Elster, Verh. Dtschr. Ges. Verd. u. Stoffw. K. 18. Tag. 47, (1955)
Kade,	Die Bedeutung der chronischen Gastritis als präkarzinomatöse Erkrankung. Hamburg: Nölke Verlag (1949)

Kalk, in Handb.d.inn.Med.Berlin: Springer Verlag (1938) Bd.III/I, 60

Kapp, Zit.n.Bücker, Gastritis, Ulcus und Karzinom Stuttgart: Thieme Verlag 78, (1950)

Katsch, Pickert, Handbuch der inneren Medizin Berlin: Springer Verlag III/I 662 (1953)

Kaufmann, Spezielle pathologische Anatomie. Berlin u. Leipzig I, 544, (1922)

Kauzal, Zillina, Der maligne Degeneration peptische Ulcus und seine Prognose. Arch.Geschwulstforsch.35, 32 (1955)

Kelling, Zit.n.Finsterer, Arch.klin.Chir. 131, 85, (1924)

Konjetzny, Der Magenkrebs, Stuttgart: Enke Verlag (1938)

Konjetzny, Die Geschwürsbildung im Magen, Duedenum und Jejunum. Stuttgart: Enke Verlag (1947)

Konjetzny, Welche Bedeutung besitzt die chronische Gastritis für die Entstehung des Magenkrebses. Med.Klin.1456, (1939)

Konjetzny, Einiges über Magengeschwür, Magenkrebs und ihre Beziehungen zueinander. Med.Klin.35, (1941)

Konjetzny, Die Beziehungen zwischen Gastritis und Magenkrebsentwicklung.

Konjetzny , Puhl, Über die Bedeutung der Gastritis und Duodenitis für die Entstehung des Magen- und Duodenalgeschwürs. Med.Klin.986, (1927)

Lange, Zit.n.Winkler u. Kosic. Wien.med.Wschr. 837, (1956)

Lauber, Zit.n.Winkler u.Kosic. Wien.med.Wschr.837, (1956)

Lenk, R., Die Frühdiagnose des Magen-Ca. Wien.klin.Wschr. 818, (1934)

Letterer, Allgemeine Pathologie, Stuttgart: Thieme Verlag 612, (1959)

Lebert, Zit.n.Hausser in Henke u. Lubarsch. 479, (1926)

Masson, Zit.n.Winkler u.Kosic. Wien.med.Wschr.837, (1956)

Matejicek u.Rychlo, Über das Ulcus-Ca des Duodenum. Zbl.Chir. 79, 2117, (1954)

Mayo, Zit.n.Winkler u. Kosic. Wien.med.Wschr.837, (1956)

Mc Carty, Alvaretz, Zit.n.Bücker, Die Diagnose des kleinen Magenkrebs. (1944)

Morgan, A.D., Lee, E.S., The incidence of ulcer Cancer. Kong.Zbl.inn.Med.59, 158, (1955)

Ochsner,	Zit.n.Finsterer, Langenbeck's Arch.u.Dtsch.Z. Chir.273, 611, (1953)
Orator,	Beiträge zur Magenpathologie. Arch.klin.Chir. 134, 1924
Palmer, Nielsen,	Zit.n.Bücker, Gastritis, Ulcus und Karzinom (1950)
Pauchet, Delort,	Zit.n.Winkler u.Kosic. Wien.med.Wschr.837 (1956)
Payr, E.,	Altes und Neues zur Unterscheidung von Ulcustumoren und Krebs am Magen. Zbl.Chir.49, 1706, (1922)
Reiben, W.,	Das Ulcus-Karzinom des Magens. Schweiz.med.Wschr. 111, (1955)
Rodman,	Zit.n.Finsterer, Arch.klin.Chir.131, 85, (1924)
Rokitansky,	Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie Bd.II (1842)
Rothaug, E.,	Frankf.Zschr.Path. 24, 275, (1940)
Schmidt, R.,	Das Duodenalgeschwür, Med.Klin.409, (1923)
Schönbauer,	Beziehungen des Karzinoms zur Nachkommenschaft. Wien.klin.Wschr. 206, (1952)
Schanke,	Ref.Kongreß-Zentralblatt f.d.ges.inn.Med. 129, 331 (1951)
Spang, K.	Das Altersulcus an Magen und Zwölffingerdarm. Stuttgart: Thieme Verlag (1948)
Stammler,	Z.int.Kong.der Ges.f.Gastroenterologie. Paris 461, (1937),
Tölle, H.,	Perniziöse Anämie und Magenkarzinom. Dtsch.Med.Wschr. 74, 604 (1949),
Übermuth,	Zit.n.Winkler u. Kosic, Wien.med.Wschr.837, (1956)
Usland,	Zit.n.Bücker, Gastritis, Ulcus und Karzinom (1950)
Wacher, Alphonse	Zit.n.Berg, H.H. Zschr.klin.Med.145,258 (1949)
Walder, E.	Zur röntgenologischen Diagnose des früh-exulzerierten primären Magenkarzinoms und der krebsigen Entartung. Schweiz.med.Wschr.1585, (1941)
Weich, Allen,	Zit.n.Katsch.u.Pickert (1953)
Wilson, Mc Carty,	Zit.n.Katsch u.Pickert (1953)
Winkler, H.Kosic, H.	Über die maligne Degeneration der Ulcera Peptica im Krankengut von Prof.Finsterer. Wien.med.Wschr. 837, (1956).

Lebenslauf

Am 1.1.1938 wurde ich als Sohn des Universitäts-Professors Dr. Asis Rafii in Teheran geboren. Meine Volksschul-Ausbildung habe ich im Jahre 1951 in Hessarek beendet. Sechs Jahre später bestand ich das große Abitur in Teheran, Albors-Gymnaisum.

Im Jahre 1957 kam ich zum Medizin-Studium nach Tübingen, Deutschland. Daselbst absolvierte ich das Vorphysikum im 3. Semester und bestand das Physikum im Wintersemester 1960/61 an der Universität Kiel mit der Note "gut".

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem klinischen Studium in Kiel und setzte es dann in Tübingen fort.

Während der klinischen Semester schrieb ich meine Dissertation.

Am 15.12.1964 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.